

(5)

Int. Cl.:

C 07 d, 53/06

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p. 10/01

(10)

Offenlegungsschrift 2017 060

(11)

Aktenzeichen: P 20 17 060.9

(21)

Anmeldetag: 9. April 1970

(22)

Offenlegungstag: 29. Oktober 1970

(23)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

18. 4. 1969

18. 4. 1969

18. 4. 1969

24. 4. 1969

28. 5. 1969

29. 5. 1969

3. 7. 1969

(33)

Land:

Japan

(31)

Aktenzeichen:

30601-69

30603-69

30606-69

32220-69

41873-69

42213-69

52868-69

(54)

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinen und ihren Säureadditionssalzen

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Sumitomo Chemical Company Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter:

Jung, Dr.-Chem. Dr. phil. E.; Vossius, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. V.; Schirdehahn, Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.; Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Yamamoto, Hisao, Nishinomiya; Inaba, Shigeho; Kume, Yoshiharu; Izumi, Takahiro; Takarazuka; Hirohashi, Tosiyuki, Ashiya; Yamamoto, Michihiro, Toyonaka; Ishizumi, Kikuo; Maruyama, Isamu; Minoo; Akatsu, Mitsuhiro, Ikeda; Mori, Kazuo, Kobe (Japan)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2017 060

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 23, 2017060
CLEMENSSTRASSE 30
TELEFON 345067
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX 5-29886

10. April 1970

u.Z.: F 161 C (Vo/Kä)

POS - 21 414

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.,
Osaka, Japan

"Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinen und ihren
Säureadditionssalzen"

In der Klasse der Benzodiazepine gibt es wertvolle Tranquillizer, Muskelrelaxantien, Spasmolytika, Antikonvulsiva und Hypnotika. Diese Verbindungen haben daher eine grosse Bedeutung in der Medizin.

Es sind mehrere Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinen bekannt. So erhält man diese Verbindungen z.B. durch Erhitzen eines o-Aminobenzophenons mit überschüssigem Glycinäthylesterhydrochlorid in Pyridin und gegebenenfalls anschliessende Alkylierung des in der 1-Stellung unsubstituierten Benzodiazepins; vergl. L.H. Sternbach et al., Journal of Organic Chemistry, Band 27 (1962), Seite 3788; Journal of Medicinal Chemistry, Band 8 (1965) Seite 815. Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass man im allgemeinen das Reaktionsgemisch bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels erhitzen muss, und dass die Ausbeuten im allgemeinen nicht sehr hoch sind. Das Verfahren ist daher zur grosstechnischen Herstellung nicht besonders befriedi-

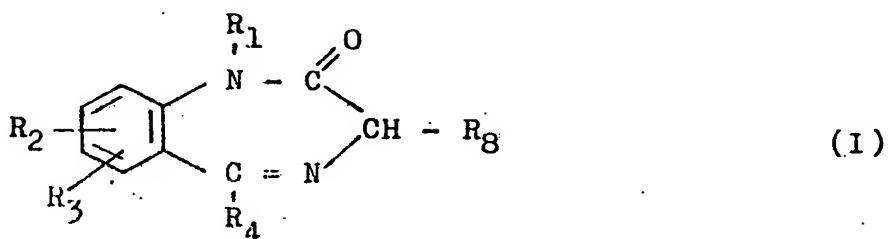
009844/1862

BAD ORIGINAL

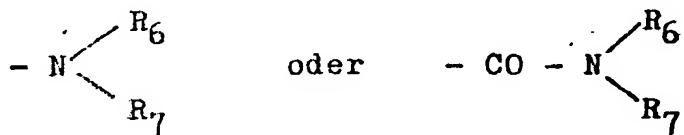
gend.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein neues Verfahren zur Herstellung von bekannten und bisher unbekannten Benzodiazepinen zu schaffen, das wirtschaftlich ist und hohe Ausbeuten liefert. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein neues Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinen der allgemeinen Formel I



in der R_1 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{3-4} -Alkinylrest oder einen Rest der allgemeinen Formel $-C_nH_{2n-R_5}$ bedeutet, in der n eine Zahl von 1 bis 4 ist und R_5 ein Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Cyangruppe, ein C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{1-4} -Alkylthio-, C_{2-4} -Alkenyloxy-, Carbamoyl-, C_{1-4} -Alkylcarbamoyl-, Acyloxy- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylrest, eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe ist, oder R_5 eine Gruppe der allgemeinen Formel

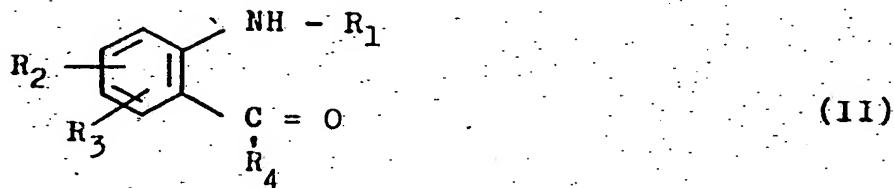


darstellt, in der R_6 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-3} -Alkylrest und R_7 ein C_{1-3} -Alkylrest ist oder R_6 und R_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, der noch ein weiteres Heteroatom enthalten kann, R_2 ein

009844/1962

BAD ORIGINAL

Wasserstoff- oder Halogenatom, einen C₁₋₄-Alkylrest, eine Nitro-, Cyan-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Piperidino-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkylthio-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe bedeutet, R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitrogruppe oder ein C₁₋₄-Alkylrest, R₄ ein C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, eine Phenyl-, substituierte Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder ein heterocyclischer Rest und R₈ ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl- oder C₁₋₄-Alkylthio-C₁₋₄-alkylrest, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, C₁₋₂-Alkoxyphenyl-, Benzyl- oder Hydroxybenzylgruppe ist, und ihren Säureadditionssalzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Aminophenylketon der allgemeinen Formel II



in der R₁, R₂, R₃ und R₄ die obige Bedeutung haben, mit einem Oxazolidion-2,5 oder Thiazolidion-2,5 der allgemeinen Formel III



in der R₈ die obige Bedeutung hat und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatrom ist, kondensiert.

Beispiele für die C₁₋₄-Alkylreste in den Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,

009844/1962

BAD ORIGINAL

n-Butyl-, Isobutyl- und tert.-Butylgruppe. Beispiele für C₂₋₄-Alkenylreste sind die Allyl- und Butenylgruppe, einschliesslich der verschiedenen Isomeren. Der bevorzugte C₃₋₄-Alkinylrest ist die Propargylgruppe. Beispiele für C₃₋₇-Cycloalkylreste sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe. Beispiele für C₁₋₄-Alkoxyreste sind die Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy- und tert.-Butoxygruppen. Die Halogenatome sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome.

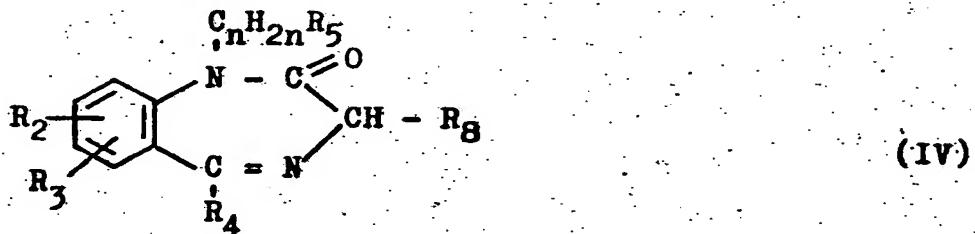
Der Rest der allgemeinen Formel - C_nH_{2n} - stellt unverzweigte oder verzweigte Alkylenreste mit bis zu 4 C-Atomen dar, wie die Methylen-, Äthylen-, 1-Methyläthylen-, 2-Methyläthylen-, Trimethylen-, 1-Methyltrimethylen- und 2-Methyltrimethylengruppe. Wenn die Reste R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest bilden, so kann dieser Rest z.B. eine Pyrrolidino-, Piperazino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe oder deren substituiertes Derivat sein. Die bevorzugten Substituenten sind Alkylreste, wie die Methyl- oder Äthylgruppe, Hydroxyalkylreste, wie die Hydroxyäthylgruppe, Alkoxyalkylreste, wie die Äthoxyäthylgruppe oder Alkenyloxyalkylreste, wie die Vinyloxyäthylgruppe. Bevorzugte heterocyclische Reste sind z.B. die Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Alkylpiperazino-, Alkoxyalkylpiperazino- und Morpholinogruppen.

Beispiele für Acyloxyreste R₅ sind die Acetyloxy-, Propionyl-oxy-, Benzoyloxy-, Halogenbenzoyloxy-, Methoxybenzoyloxy-, Dimethoxybenzoyloxy-, Trimethoxybenzoyloxy-, Phenylacetyloxy-, Nikotinoyloxy- und Isonikotinoyloxygruppen.

009844/1962

In den substituierten Phenyl- oder substituierten Benzoxyloxygruppen R_4 und bzw. oder R_5 können die Substituenten am Benzolkern Halogenatome sein, wie Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome, Nitrogruppen, Trifluormethylgruppen, C_{1-4} -Alkoxyreste, C_{1-4} -Alkylreste und Sulfamoylgruppen. Spezielle Beispiele für die substituierten Phenylgruppen R_4 und bzw. oder R_5 sind die 2-Fluorphenyl-, 2-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 2-Bromphenyl-, 4-Bromphenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Tolyl-, 2-Nitrophenyl-, 4-Trifluormethylphenyl-, 2-Trifluormethylphenyl-, 2,6-Dichlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2,4-Difluorphenyl-, 2,6-Difluorphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 2-Chlor-4-methylphenyl-, 2-Methyl-4-chlorphenyl-, 2-Methyl-4-bromphenyl-, 2-Chlor-5-sulfamoylphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl- und 3,4,5-Trimethoxyphenylgruppe. Ausser den vorgenannten Verbindungen kann der Benzolkern noch andere Substituenten tragen. Beispiele für heterocyclische Reste R_4 sind die Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Furyl-, Thiazoyl-, Oxazoyl- und Indolylgruppe, sowie deren halogen- oder alkylsubstituierte Derivate.

Die im Verfahren der Erfindung herstellbaren Benzodiazepine der allgemeinen Formel I, in der R_1 den Rest $-C_nH_{2n}R_5$ bedeutet, und die somit die allgemeine Formel IV



besitzen, in der R_2 , R_3 , R_4 , R_8 und n die obige Bedeutung haben und R_5 ein C_{1-4} -Alkylthio- oder C_{2-4} -Alkenyloxyrest bedeutet,

009844/1982

sind neue Verbindungen. Auch diese Verbindungen sind wertvolle Arzneimittel.

Das Verfahren der Erfindung hat den Vorteil, dass es bei Raumtemperatur oder darunter durchgeführt werden kann und in meist quantitativer Ausbeute die Benzodiazepine anfallen.

Das Verfahren der Erfindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Wasser, Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Gemisch.

Die Umsetzung wird vorzugsweise auch in Gegenwart einer Säure durchgeführt. Beispiele für verwendbare Säuren sind Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Bortrifluorid und p-Toluolsulfonsäure. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Temperaturen von -25 bis etwa 120°C, insbesondere von etwa 0 bis etwa 30°C durchgeführt. Man kann auch bei Temperaturen oberhalb oder unterhalb des vorgenannten Bereiches arbeiten, jedoch ist dies weniger bevorzugt. In den meisten Fällen kann die Umsetzung bei Raumtemperatur oder darunter durchgeführt werden. Das Verfahren kann bei Atmosphärendruck, Unterdruck oder Überdruck durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann das Verfahren auch unter einem Schutzgas, wie Stickstoff oder Argon, durchgeführt werden.

Das im Verfahren der Erfindung verwendete Molverhältnis der Reaktionsteilnehmer kann in verhältnismässig weiten Grenzen schwanken, vorzugsweise verwendet man die Reaktionsteilnehmer jedoch

009844/1962

in mindestens stöchiometrischen Mengen. In den meisten Fällen wird das Oxazolidion bzw. Thiazolidion im Überschuss verwendet. Zur Vervollständigung der Umsetzung kann das Reaktionsgemisch in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, auch erhitzt werden.

Zur Herstellung der Säureadditionssalze können die Benzodiazepine der allgemeinen Formel I mit einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ameisensäure oder Essigsäure, zur Umsetzung gebracht werden.

Nach dem Verfahren der Erfindung lassen sich z.B. folgende Benzodiazepine und ihre Säureadditionssalze herstellen:

5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-6-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-8-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-9-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-8-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-9-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Methoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
8-Methoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
8-Methoxy-7-brom-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Trifluormethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

2017060

- 8 -

6 (oder 8)-Trifluormethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Methylsulfonyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Äthylsulfonyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Dimethylamino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Diäthylamino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Piperidino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Bromphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(m-Chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(p-Chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Bromphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(m-Chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(p-Chlorphenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-dimethylamino-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

2017060

- 9 -

5-(o-Fluorphenyl)-7-methylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

5-(o-Fluorphenyl)-7-dimethylamino-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7,8-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7,8-Dimethoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-9-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Methyl-9-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Methyl-5-(p-tolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Methyl-5-(p-methoxyphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Methyl-5-(p-nitrophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Aethyl-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-fluorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-fluorphenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Aethyl-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Propyl-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

2017060

- 10 -

1-Äthyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Propyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Propyl-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-7-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Methoxy-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Äthyl-7-methylsulfonyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-7-methylsulfonyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Äthylsulfonyl-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-1-methyl-7-trifluorophenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Fluorphenyl)-1-methyl-7-methylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Chlorphenyl)-7-dimethylamino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Dimethylamino-1-methyl-5-(o-trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-8(oder 6)-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Nitrophenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844/1962

2017060

- 11 -

5-(p-Nitrophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(p-Nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(p-Nitrophenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(m-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(p-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Trifluormethyl-phenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Trifluormethyl-phenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(o-Trifluormethyl-phenyl)-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-nitrophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-nitrophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-nitrophenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(p-nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-trifluormethyl-phenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(o-trifluormethyl-phenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844/1962

1-Methyl-5-(o-trifluormethyl-phenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(p-trifluormethyl-phenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-6-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopentylmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-8-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-9-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on;

1-Cyclobutylmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopentylmethyl-5-phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopentylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-9-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopropylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclobutylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclopentylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Cyclohexylmethyl-5-(o-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

3-Methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Brom-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

8(oder 6)-Chlor-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

9-Chlor-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(o-fluorophenyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(p-bromophenyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-3-äthyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-phenyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

3-Benzyl-7-chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844/1262

7-Chlor-3,5-diphenyl-1,3-diphenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1,3-dimethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(β -chloräthyl)-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(γ -chlorpropyl)-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-3-methyl-5-phenyl-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Allyl-7-chlor-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-cyclopentylmethyl-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1,3,7-Trimethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1,3-dimethyl-5-(p-tolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1,3-dimethyl-5-(p-methoxyphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-äthyl-3-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-phenyl-1-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

5-Phenyl-1-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844/1962

7-Chlor-5-phenyl-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Nitro-5-phenyl-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(o-fluorophenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(p-nitrophenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(o-tolyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Nitro-5-(o-nitrophenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(o-trifluormethylphenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-1-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-phenyl-1-(2'-chloräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-phenyl-1-(3'-chlorpropyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-phenyl-1-(methoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-phenyl-1-(äthoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-1-(methoxymethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Phenyl-1-(äthoxymethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
7-Chlor-5-phenyl-1-(methoxypropyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844/1962

5-Phenyl-1-(methoxypropyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-7-fluor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-9-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(o-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(o-chlorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(m-nitrophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(p-chlorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-5-(p-bromophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Diäthylaminoäthyl)-5-(o-fluorophenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Diäthylaminoäthyl)-5-phenyl-7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Diäthylaminoäthyl)-5-phenyl-7-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

1-(3'-Methylaminopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(3'-Dimethylaminopropyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(3'-Dimethylaminopropyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-on,

1-(3'-Dimethylaminopropyl)-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(3'-Dimethylaminopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihy-
dro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(3'-Diäthylaminopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Dimethylamino-1'-methyläthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihy-
dro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Pyrrolidinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Piperidinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Morpholinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,
1-(2'-Diäthylaminoäthyl)-5-(o-nitrophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Diäthylaminoäthyl)-5-(p-tolyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Piperidinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-on,

1-(2'-(4"-Methyl-1"-piperazinyl)-äthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-
dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(2'-(4"-Methyl-1"-piperazinyl)-äthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-
chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(3'-Piperazinopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-on,

1-*/3'*-*(4"-Methyl-1"-piperazinyl)-propyl*-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-*/3'*-*(4"-Methyl-1"-piperazinyl)-propyl*-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-*/3'*-*(4"-/2"-Äthoxyäthyl)-1"-piperazinyl)-propyl*-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(N,N-diäthylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on;

7-Chlor-1-(N-methylcarbamoylmethyl)-5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(N-Methylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-7-(2',2',2'-trifluoräthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(N-Methylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(N-äthylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(N-methylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Carbamoylmethyl-7-chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(2'-Carbamoyläthyl)-7-chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-1-(B-N-methylcarbamoyläthyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(N-Dimethylcarbamoylmethyl)-7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-(N-Methylcarbamoylmethyl)-7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1-(N-methylcarbamoylmethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

1-(N-Methylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-methyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-ethyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-propyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(o-Fluorophenyl)-5-methyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(p-Chlorophenyl)-5-methyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1,5-Dimethyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1,5-Dimethyl-7-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1,5,7-Trimethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1,5-Dimethyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-ethyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-n-propyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-isopropyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Ethyl-5-benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Propyl-5-benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-benzyl-7-bromo-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Cyclopropylmethyl-5-benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(3'-Chlorophenyl)-5-(2"-fluorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Benzyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

1-(4'-Chlorphenyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Phenyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(3'-Chlorphenyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(o-Chlorbenzyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-(o-Fluorbenzyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Benzyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclopentyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclopentyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-7-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cyclohexyl-7-methylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
3-Methyl-5-cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cycloheptyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-Cycloheptyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-1-methyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 1962

ORIGINAL INSPECTED

5-(2'-Pyridyl)-1-methyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-3-methyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(3'-Methylpyridyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Thienyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(5'-Methylthienyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(5'-Chlorthienyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(3'-Thienyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Furyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(3'-Methyl-furyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(5'-Chlorfuryl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyridyl)-8-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Pyrimidyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(4'-Methylpyridyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[2'-(4',6'-Dichlorpyridyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(3'-Pyridyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[4'-(2'-Methylpyridyl)]-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-[4'-(2'-Chlorpyridyl)]-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Thienyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

009844 / 962

1-Methyl-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
5-(2'-Thienyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(2'-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
1-Methyl-5-(2'-pyridyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und
1-Methyl-5-(2'-pyridyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Eine Lösung von 0,2 g 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Das Gemisch wird mit 20 ml einer Ätherlösung von Chlorwas-serstoff unter Kühlung versetzt und anschliessend bei Raumtempe-ratur stehengelassen und gelegentlich gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniak-lösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Methylenchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristal-lisiert. Ausbeute 0,22 g 1-Methyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Die Verbindung kristallisiert in Prismen, die bei 129 bis 131°C schmelzen. Ausbeute 90 % der Theorie.

Beispiel 2

Gemäss Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-(β,β,β -Trifluor-äthyl)-amino-5-chlorbenzophenon anstelle von 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-(β,β,β -Trifluoräthyl)-5-

009844/1962

phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 164 bis 166°C.

Beispiel 3

Gemäss Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon anstelle von 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Methyl-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Diese Verbindung wird mit einer Äthanollösung von Chlorwasserstoff behandelt. Man erhält in quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid. Nach Umkristallisation aus Äthanol schmelzen die Kristalle bei 218,5 bis 219°C unter Zersetzung.

Beispiel 4

Gemäss Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-5,2'-dichlorbenzophenon anstelle von 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Methyl-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 136 bis 138°C.

Beispiel 5

Gemäss Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-5,4'-dichlorbenzophenon anstelle von 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Methyl-5-(p-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 154 bis 156°C.

Beispiel 6

Gemäss Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von Thiazolidion-2,5 anstelle von Oxazolidion-2,5, erhält man das 1-Methyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 129 bis 131°C.

009844 / 1962

BAD ORIGINAL

Beispiel 7

Eine Lösung von 0,2 g 2-Methylamino-5-nitrobenzophenon in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Danach wird das Gemisch tropfenweise mit 10 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff unter Kühlung versetzt. Anschliessend wird das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Methyl-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 157 bis 159°C.

Beispiel 8

Gemäss Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-2'-fluor-5-nitrobenzophenon anstelle von 2-Methylamino-5-nitrobenzophenon, erhält man das 1-Methyl-5-(o-fluorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 170 bis 172°C.

Beispiel 9

Eine Lösung von 0,2 g 2-Amino-5-chlorbenzophenon in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,15 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Hierauf wird das Gemisch unter Kühlung mit 5 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff versetzt. Danach wird das Gemisch bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Rühren stehengelassen. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridex-

009844/1962

BAD ORIGINAL

trakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in 4 ml Dimethylsulfoxid gelöst, auf 50 bis 60°C erwärmt und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,22 g (91,9 % der Theorie) 5-Phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 213 bis 215°C.

Beispiel 10

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5-brombenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-Phenyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Aceton bei 220 bis 221°C schmilzt.

Beispiel 11

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5-trifluormethylbenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-Phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Benzol und Hexan bei 204 bis 205°C schmilzt.

Beispiel 12

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Aminobenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Aceton bei 180 bis 181°C schmilzt.

Beispiel 13

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-(o-Fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzo-

009844/1962

diazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Isopropanol bei 203 bis 205°C schmilzt. Ausbeute 93 % der Theorie.

Beispiel 14

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5,2'-dichlorbenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-(o-Chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 199 bis 201°C schmilzt. Ausbeute 82,6 % der Theorie.

Beispiel 15

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5,4'-dichlorbenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 5-(p-Chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 246 bis 247°C schmilzt.

Beispiel 16

Gemäss Beispiel 9, jedoch unter Verwendung von 4-Méthyloxazolidion-2,5 anstelle von Oxazolidion-2,5, erhält man das 3-Methyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Benzol und Petroläther bei 219 bis 221°C schmilzt.

Beispiel 17

Eine Lösung von 0,2 g 2-Amino-5-nitrobenzophenon in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Danach wird das Gemisch mit 10 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff unter Eiskühlung versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Rühren stehengelassen. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen,

009844/1962

mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst, die Lösung auf 50 bis 60°C erwärmt und unter verminderter Druck eingedampft. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol werden 0,2 g (88 % der Theorie) 5-Phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 223 bis 225°C erhalten.

Beispiel 18

Gemäß Beispiel 17, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-2'-fluor-5-nitrobenzophenon anstelle von 2-Amino-5-nitrobenzophenon, erhält man das 5-(o-fluorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 223 bis 225°C.

Beispiel 19

Gemäß Beispiel 17, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-2'-chlor-5-nitrobenzophenon anstelle von 2-Amino-5-nitrobenzophenon, erhält man das 5-(o-Chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Beispiel 20

Gemäß Beispiel 17, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-2'-trifluormethyl-5-nitrobenzophenon anstelle von 2-Amino-5-nitrobenzophenon, erhält man das 5-(o-Trifluormethylphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 233 bis 234°C.

Beispiel 21

Eine Lösung von 2 g 2-Amino-5-chlor-2'-methylbenzophenon in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Danach wird das Gemisch tropfenweise unter Eis-

009844/1962

BAD ORIGINAL

kühlung und Röhren bei einer Temperatur unterhalb 5°C mit 20 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird mit 30 ml Dimethylsulfoxid versetzt und auf 65 bis 70°C erwärmt. Danach wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der sich beim Stehen verfestigende Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 2,1 g (90,5 % der Theorie) 5-(o-Tolyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom F. 179 bis 180°C.

Beispiel 22

Gemäss Beispiel 21, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-5-chlor-2'-methylbenzophenon anstelle von 2-Amino-5-chlor-2'-methylbenzophenon, erhält man das 1-Methyl-5-(o-tolyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Nach Umkristallisation aus Isopropanol schmilzt die Verbindung bei 138 bis 139°C.

Beispiel 23

Gemäss Beispiel 1 bis 22 werden die nachstehend genannten Verbindungen hergestellt:

5-Phenyl-6-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 243° - 245°C.

5-Phenyl-8-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 214° - 215°C.

009844/1962

BAD ORIGINAL

5-Phenyl-9-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 174° - 176°C.

5-Phenyl-8-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 252°C (Zersetzung).

5-Phenyl-9-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 146° - 147°C.

7-Methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 209° - 210°C.

7-Methoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 216° - 218°C.

8-Methoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 186° - 188°C.

8-Methoxy-7-bromo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 260° - 261°C.

8-Trifluormethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 216° - 218°C.

7-Methylsulfonyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 256° - 258°C.

7-Methylsulfinyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 254°C (Zersetzung).

7-Cyan-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 238°C (Zersetzung).

7-Dimethylamino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 245° - 247°C.

7-Piperidino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 250° - 252°C.

5-(p-Chlorphenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 253° - 254°C.

009844/1962

5-(p-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 262° - 263°C.

5-(o-Methoxyphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 205° - 207°C.

5-(m-Methoxyphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 220° - 222°C.

5-(o-Chlorphenyl)-7,8-dimethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 259° - 260°C.

5-(o-Chlorphenyl)-7-dimethylamino-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 245° - 248°C.

5-Phenyl-7-brom-8-methoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 260° - 261°C.

5-(o-Trifluormethylphenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 226 - 227°C.

7,8-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 255° - 256°C.

7-Chlor-9-methylthio-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 189° - 191°C.

1-Methyl-5-phenyl-7-trifluormethoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-hydrogensulfat, F. 234° - 236°C.

1-Methyl-5-phenyl-7-cyan-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 158° - 160°C.

1-Propin-(2)-yl-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 140° - 142°C.

1-Methyl-5-(o-fluorophenyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 132° - 133°C.

1-Äthyl-5-(p-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 129° - 130°C.

1-Isopropyl-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 145° - 150°C.

1-Ethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 132° - 133°C.

1-Allyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 105° - 106°C.

1-Benzyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 105° - 106°C.

5-(o-Chlorphenyl)-7-dimethylamino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 112° - 114°C.

7-Dimethylamino-1-methyl-5-(o-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 111° - 114°C.

7-Chlor-3-isopropyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 226° - 227°C.

7-Chlor-3-methoxymethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 166° - 167°C.

7-Chlor-5-phenyl-3-isobutyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 213° - 214°C.

7-Chlor-5-phenyl-3-*B*-methylthioethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 179° - 180°C.

7-Chlor-5-phenyl-3-(p-hydroxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 217° - 218°C.

7-Chlor-3-(p-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 237° - 238°C.

1-Methyl-7-chlor-5-phenyl-3-(p-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 200° - 201°C.

7-Chlor-3,5-diphenyl-1-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 217° - 218°C.

009844/1962

BAD ORIGINAL

7-Chlor-1-methyl-3-(p-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 177° - 178°C.

5-(o-Nitrophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 206° - 208°C.

5-(o-Nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 226° - 228°C.

5-(m-Sulfamoylphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(2',6'-dichlorophenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

1-Methyl-5-(o-nitrophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 209° - 212°C.

1-Methyl-5-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 140° - 142°C.

1-Methyl-5-(2'-chlor-5'-sulfamoyl-phenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

5-(2'-Pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 231° - 232°C. (Zersetzung).

5-(2'-Pyridyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 224° - 226°C (Zersetzung).

5-(2'-Pyridyl)-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 238° - 240°C.

5-(2'-Pyridyl)-1-methyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 135° - 137°C.

5-(2'-Pyridyl)-3-methyl-7-brom-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 228° - 229°C (Zersetzung).

5-(2'-Pyridyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 253° - 255°C (Zersetzung).

009844 / 1962

BAD ORIGINAL

1-Methyl-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 107° - 109°C.

5-(2'-Thienyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 212° - 214°C.

1-Methyl-5-(2'-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 199° - 200°C.

5-(2'-Pyrrolyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 262° - 263°C.

Beispiel 24

Eine Lösung von 0,2 g 2-Amino-5-chloracetophenon in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Anschliessend wird das Gemisch mit 10 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff versetzt. Das Gemisch wird unter gelegentlichem Rühren bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert und der Rückstand aus Athylacetat umkristallisiert. Das 5-Methyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on kristallisiert in farblosen Nadeln vom F. 221 bis 222°C.

Beispiel 25

Gemäss Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von 2-Methylamino-5-chloracetophenon anstelle von 2-Amino-5-chloracetophenon, erhält man das 1,5-Dimethyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Cyclohexan bei 141 bis 143°C schmilzt.

009844 / 1962

BAD ORIGINAL

Beispiel 26

Gemäss Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von (2-Amino-5-chlorphenyl)-cyclohexyl-keton anstelle von 2-Amino-5-chloracetophenon, erhält man das 5-Cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Äthylacetat bei 210 bis 212°C schmilzt.

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

1-Methyl-5-äthyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 97°C.

1-Methyl-5-isopropyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 108°C.

5-Benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F 156° - 159°C.

1-Methyl-5-benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-hydrochlorid, F. 214° - 216°C (Zersetzung).

1-Cyclopropylmethyl-5-benzyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 195°C (Zersetzung).

5-Cyclopentyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 175° - 176°C.

5-Cyclohexyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 199° - 201°C.

5-Cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 212°C.

5-Cyclohexyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,
F. 232° - 233°C.

1-Methyl-5-cyclohexyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 149° - 150°C.

009844 / 1962

BÄD ORIGINAL

5-Cycloheptyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 158° - 160°C.

5-Cycloheptyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

F. 159° - 161°C.

1-Methyl-5-(1'-cyclohexenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 144°C.

1-Methyl-5-(1'-cyclohexenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 163°C.

Beispiel 27

Eine Lösung von 0,1 g 2-Cyclopropylmethylamino-5-chlorbenzophenon in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,1 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Anschliessend wird das Gemisch mit 9 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff versetzt und unter gelegentlichem Rühren stehengelassen. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Isopropanol schmilzt das 1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on bei 142 bis 144°C. Ausbeute 80 % der Theorie.

Beispiel 28

Gemäss Beispiel 27, jedoch unter Verwendung von 2-Cyclopropylmethylamino-2'-fluor-5-chlorbenzophenon anstelle von 2-Cyclopropylmethylamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Cyclopropylmethyl-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

009844/1962

BAD ORIGINAL

Die freie Base wird mit einer Äthanollösung von Chlorwasserstoff versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Isopropanol und Diisopropyläther umkristallisiert. Das Hydrochlorid schmilzt bei 195°C unter Zersetzung.

Beispiel 29

Gemäss Beispiel 27, jedoch unter Verwendung von 2-Cyclopropylmethylaminobenzophenon anstelle von 2-Cyclopropylmethylenamino-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Cyclopropylmethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on als Öl. Die freie Base wird in Äther gelöst und mit einer Methylalkoholfösung von Chlorwasserstoff versetzt. Hierbei fällt das Hydrochlorid kristallin aus. F. 204°C (Zersetzung).

Beispiel 30

Eine Lösung von 0,2 g 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon-hydrochlorid in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,2 g Oxazolidion-2,5 versetzt. Danach wird das Gemisch mit 9 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff unter Kühlung versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur stehengelassen und gelegentlich gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit einer Äthanollösung von Chlorwasserstoff behandelt. Man erhält das 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, das nach Umkristallisation aus Isopropanol bei 211 bis 212°C unter Zersetzung schmilzt.

009844/1962

BAD ORIGINAL

Beispiel 31

Gemäss Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5,2'-dichlorbenzophenon-hydrochlorid anstelle von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon-hydrochlorid, erhält man das 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-(o-chlorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Hexan bei 68 bis 70°C schmilzt.

Beispiel 32

Gemäss Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitrobenzophenon-hydrochlorid anstelle von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon-hydrochlorid, erhält man das 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Diäthyläther bei 232 bis 233°C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 33

Gemäss Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-trifluormethylbenzophenon-hydrochlorid anstelle von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlorbenzophenon-hydrochlorid, erhält man das 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Diäthyläther bei 218 bis 221°C schmilzt.

Beispiel 34

Gemäss Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 2-(γ -Dimethylaminopropylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon-hydrochlorid anstelle von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon-

009844 / 1962

hydrochlorid, erhält man das 1-(γ -Dimethylaminopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Methanol und Diäthyläther bei 202 bis 207°C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 35

Gemäß Beispiel 30, jedoch unter Verwendung von 2-[2-(β -Dimethylaminopropylamino)-5-brombenzoyl]-pyridin anstelle von 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon, erhält man das 1-(γ -Dimethylaminopropyl)-5-(2'-pyridyl)-7-bromo-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid vom F. 181 bis 183°C (Zersetzung).

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

1-(3'-Methylaminopropyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, F. 193° - 196°C.

1-(3'-Dimethylaminopropyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 90° - 92°C.

1-(2'-Dimethylamino-1'-methyläthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, F. 165° - 168°C.

1-(2'-Pyrrolidinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-maleat, F. 157° - 159°C.

1-(2'-Piperidinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-maleat, F. 172° - 173°C.

1-(2'-Morpholinoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 144° - 146°C.

1-[2'-(4"-Methyl-1"-piperazinyl)-äthyl]-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 159° - 160°C.

009844 / 1962

1-[3'-(4"-/2"-Äthoxyäthyl)-1"-piperazinyl]-propyl-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-trimaleat, F. 129° - 132° C.

7-Chlor-5-phenyl-1-(ß-methylthioäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-hydrochlorid, F. 165° - 167° C (Zersetzung).

7-Chlor-5-phenyl-1-(ß-äthoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 156° - 158° C.

7-Chlor-5-phenyl-1-(ß-vinyloxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-hydrochlorid, F. 216° - 218° C, (Zersetzung).

7-Chlor-5-phenyl-1-(äthoxycarbonylmethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 116° - 117° C.

7-Chlor-5-phenyl-1-(ß-acetoxyäthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 102° - 103° C.

1-(ß-Acetoxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 103° - 105° C.

1-(ß-Acetoxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 135° - 137° C.

1-ß(3',4',5'-Trimethoxybenzoyloxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 161° - 163° C.

1-(ß-Äthoxyacetoxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 154° - 158° C.

1-(ß-Niketinoxyloxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 138° - 140° C.

1-(ß-Isenicotinoxyloxyäthyl)-5-(o-fluorphenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 139° - 142° C.

Beispiel 36

Eine Lösung von 0,7 g 2-(Cyanmethylamino)-5-chlorbenzophenon in wasserfreiem Methylenechlorid wird mit 0,7 g Oxazolidion-2,5

009844/1962

versetzt. Danach wird das Gemisch mit 7 ml einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff unterhalb 5°C versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 0 bis 5°C und danach bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, mit wässriger Ammoniaklösung neutralisiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderem Druck abdestilliert. Das erhaltene 1-Cyanmethyl-5-phenyl-7-chlor-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on wird in Diäthyläther gelöst und mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff versetzt. Nach Umkristallisation aus einer Mischung von Chloroform und Isopropanol schmelzen die farblosen Prismen des Dihydrochlorids bei 219 bis 221°C unter Zersetzung.

Beispiel 37

Gemäss Beispiel 36, jedoch unter Verwendung von 2-(Cyanmethylamino)-5-nitrobenzophenon anstelle von 2-(Cyanmethylamino)-5-chlorbenzophenon, erhält man das 1-Cyanmethyl-5-phenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 207 bis 208°C unter Zersetzung schmilzt.

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

7-Chlor-1-(N,N-diäthylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 146° - 148°C.

7-Chlor-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 178° - 180°C.

7-Chlor-1-(N-methylcarbamoylmethyl)-5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 212° - 214°C.

009844 / 1962

ORIGINAL INSPECTED

2017060

- 41 -

7-Chlor-1-(N-äthylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 210° - 212°C.

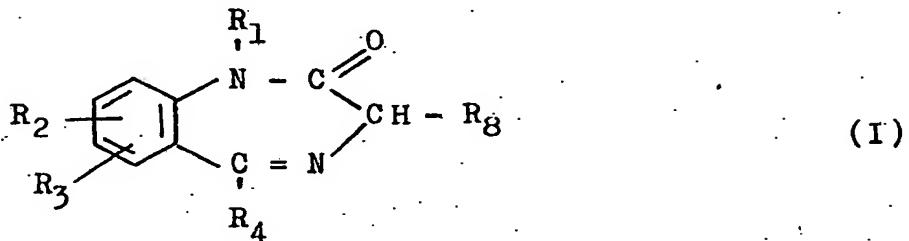
7-Chlor-1-(N-methylcarbamoylmethyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 253° - 254°C.

1-Carbamoylmethyl-7-chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, F. 234° - 235°C.

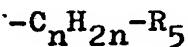
009844/1962

P a t e n t a n s p r ü c h e

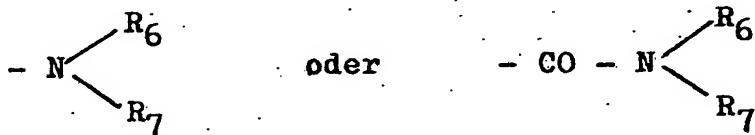
(1.) Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepinen der allgemeinen Formel I



in der R_1 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{3-4} -Alkinylrest oder einen Rest der allgemeinen Formel



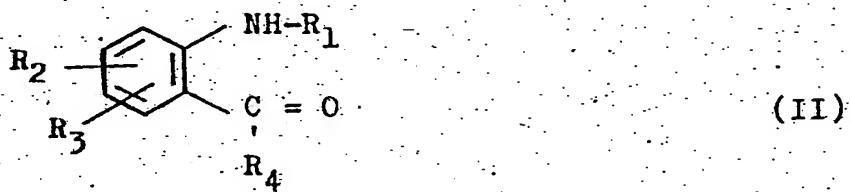
bedeutet, in der n eine Zahl von 1 bis 4 ist und R_5 ein Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Cyangruppe, ein C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{1-4} -Alkylthio-, C_{2-4} -Alkenyloxy-, Carbamoyl-, C_{1-4} -Alkylcarbamoyl-, Acyloxy- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylrest, eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe ist, oder R_5 eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellt, in der R_6 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-3} -Alkylrest und R_7 ein C_{1-3} -Alkylrest ist oder R_6 und R_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, der noch ein weiteres Heteroatom enthalten kann, R_2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen C_{1-4} -Alkylrest, eine Nitro-, Cyan-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Piperidino-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{1-4} -Alkylthio-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-,

009844/1962

C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe bedeutet, R_3 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitrogruppe, oder ein C_{1-4} -Alkylrest, R_4 ein C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, eine Phenyl-, substituierte Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe oder ein heterocyclischer Rest und R_8 ein Wasserstoffatom, ein C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkylthio- C_{1-4} -alkylrest, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, C_{1-2} -Alkoxyphenyl-, Benzyl- oder Hydroxybenzylgruppe ist, und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Aminophenylketon der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben, mit einem Oxazolidion-2,5 oder Thiazolidion-2,5 der allgemeinen Formel III



in der R_8 die obige Bedeutung hat und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, kondensiert und gegebenenfalls das erhaltene Benzodiazepin durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure in das Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid, Äthylenglykoldimethylether, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Wasser, Methanol, Äthanol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder deren Gemisch durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart einer Säure durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Bortrifluorid oder p-Toluolsulfonsäure durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen von -25 bis +120°C durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen von 0 bis 30°C durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens 1 Mol des

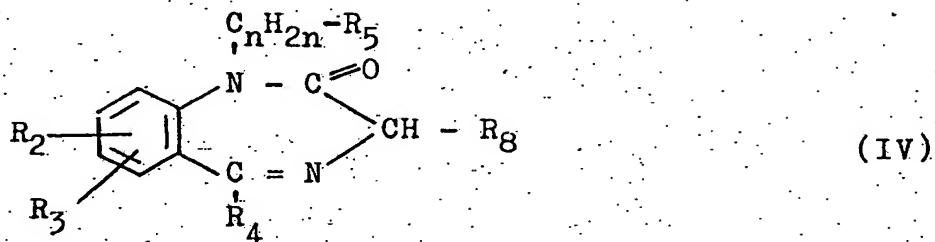
009844 / 1962

BAD ORIGINAL

This page blank (uspto)

Oxazolidion-2,5 oder Thiazolidion-2,5 je Mol des Aminophenylketons verwendet.

9. Benzodiazepine der allgemeinen Formel IV



in der R_2 , R_3 , R_4 , R_8 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R_5 ein C_{1-4} -Alkylthio- oder C_{2-4} -Alkenyloxyrest ist.

009844/1962

This Page Blank (USPTO)